HERPESVIRIDAE

Dr. F.DERRAR

Département de Virologie

Institut Pasteur d'Algérie

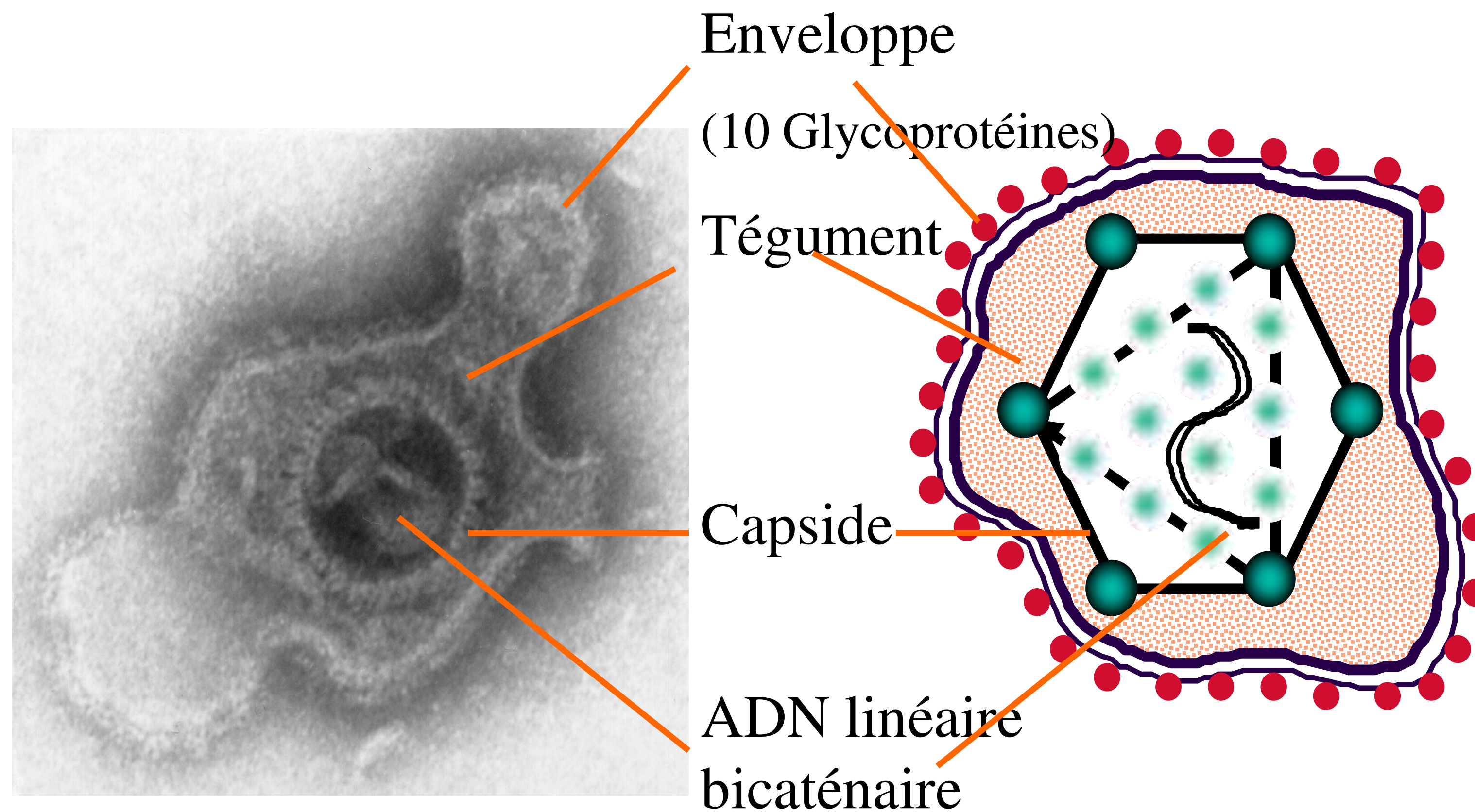
fderrar@pasteur.dz

Famille des Herpesviridae

- > 100 espèces
- Neuf (09) herpes virus identifiés d'interêt médical : 08 strictement humains

- propriétés communes
  - structure : génome ADN db, linéaire
    capside icosaédrique
    Enveloppe nucléaire
    Tégument : structure protéique
  - épidémiologie : ubiquitaires, séroprévalence élevée
  - biologie : établissement d'une latence
- importance médicale
  - fréquence des infections
  - gravité en fonction du terrain

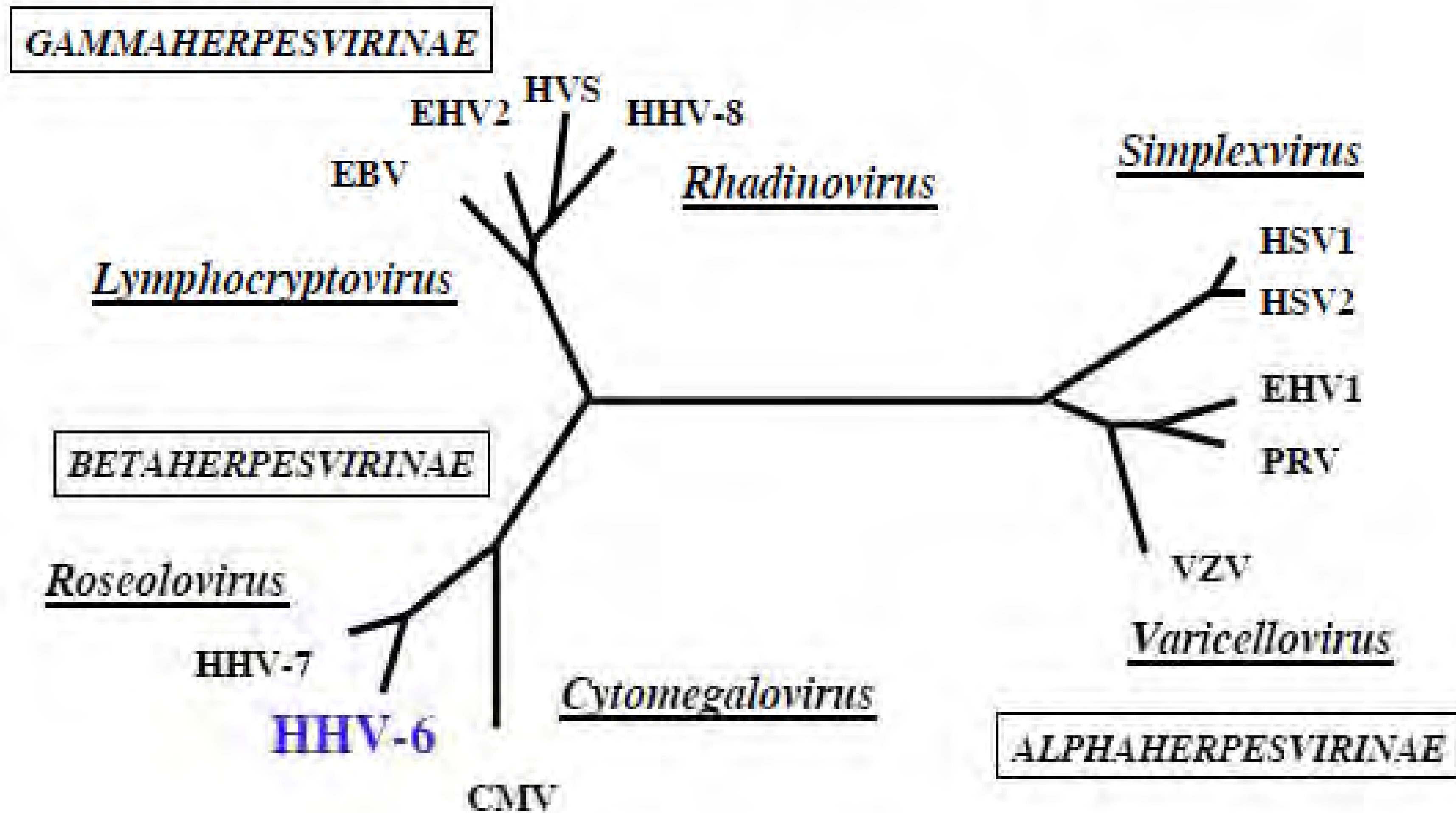
Herpesviridae : Structure



FAMILLE DES *HERPESVIRIDAE*

SOUS FAMILLE	Espèce	
Alpha-herpesvirinae	Herpès simplex type 1	HHV1
	Herpès simplex type 2	HHV2
	Varicelle-zona	HHV3
Beta-herpesvirinae	Cytomégalovirus	HHV5
	Herpès virus humain 6	HHV6
	Herpès virus humain 7	HHV7
Gamma-herpesvirinae	Epstein-Barr	HHV4
	Herpès virus humain 8	HHV8

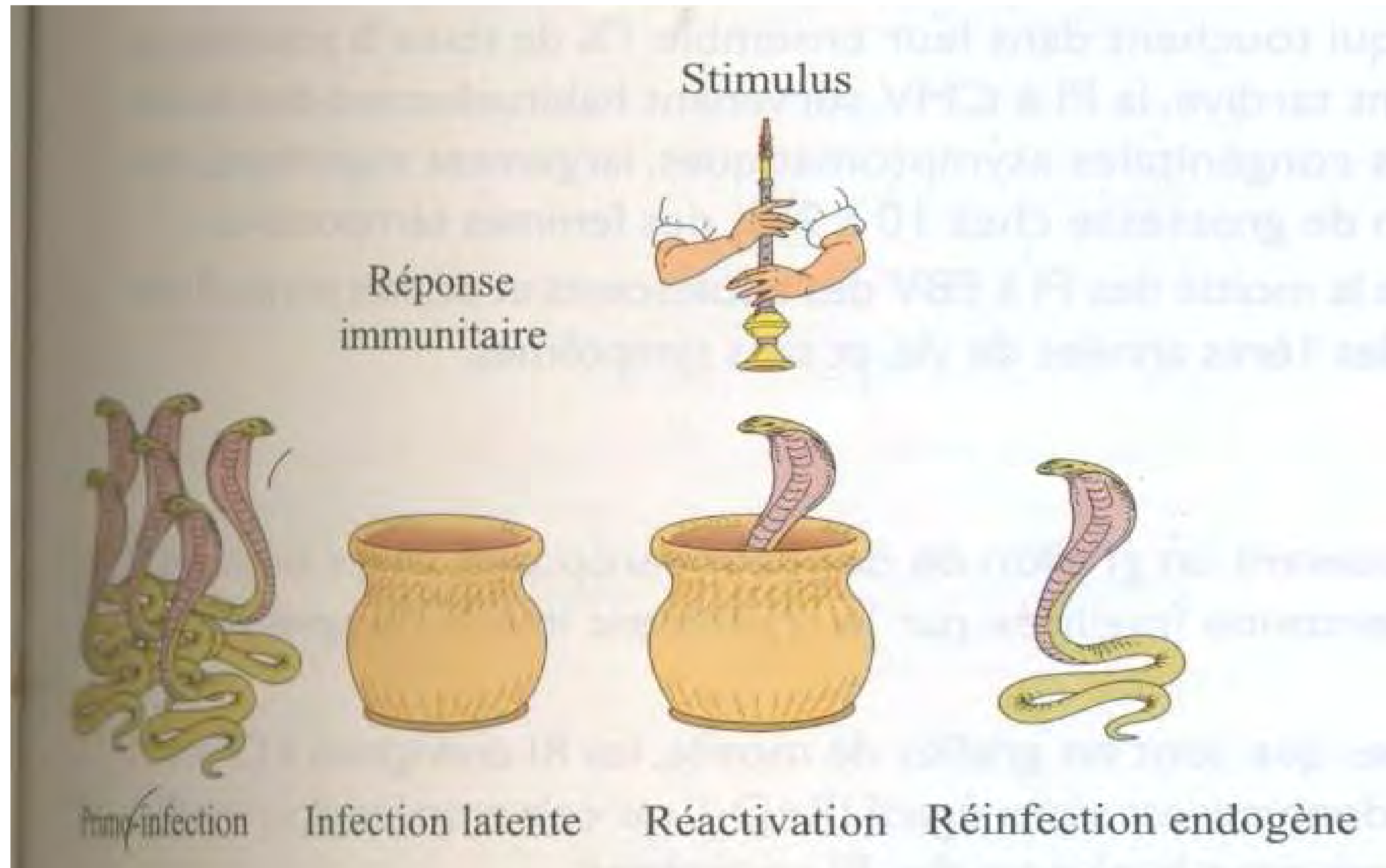
Classification des herpèsvirus



Physiopathologie,
,,La latence

- Après une primo-infection, ces virus restent dans l'organisme sous forme « dormante », réalisant une **« infection latente »**
- Cette période est une phase du cycle biologique du virus
- le génome viral est présent dans le noyau de certaines cellules mais ne se réplique pas.
- l'infection latente peut **se réactiver, ce qu'on appelle une récurrence**. Au cours de laquelle il y a une excrétion virale.

Déroulement des Infections à Herpesviridae



Herpès vient du grec herpein , ramper comme un serpent,,,,,,,,

Caractères généraux

- Infection latente à vie dans les ganglions sensitifs
- la plupart des infections sont asymptomatiques
- certaines formes d'herpès mortelles ou très invalidantes

Caractères généraux

- Après infection primaire possibilité de rester à l'état latent dans cellules infectées
- Réactivation : (stress, immunodéficience « greffe, infection par le VIH »).
- pas de vaccin (sauf varicelle)

Herpes simplex virus

- HSV-1 « au-dessus de la ceinture »
  - oculaire
  - oral
  - atteintes cérébrales

- HSV-2 « au-dessous de la ceinture »
  - herpès génitaux
  - nouveau-né

Virus Herpes Simplex (HSV) : épidémiologie

- HSV-1 : bouche, œil, cerveau
  67 % des adultes (conditions socio-économiques)
  acquisition : première enfance, jeunes adultes

- HSV-2 : sphère génitale, méninges
  16 % des adultes
  acquisition : MST

Virus fragile, transmission par contacts étroits

HSV : Cycle de multiplication

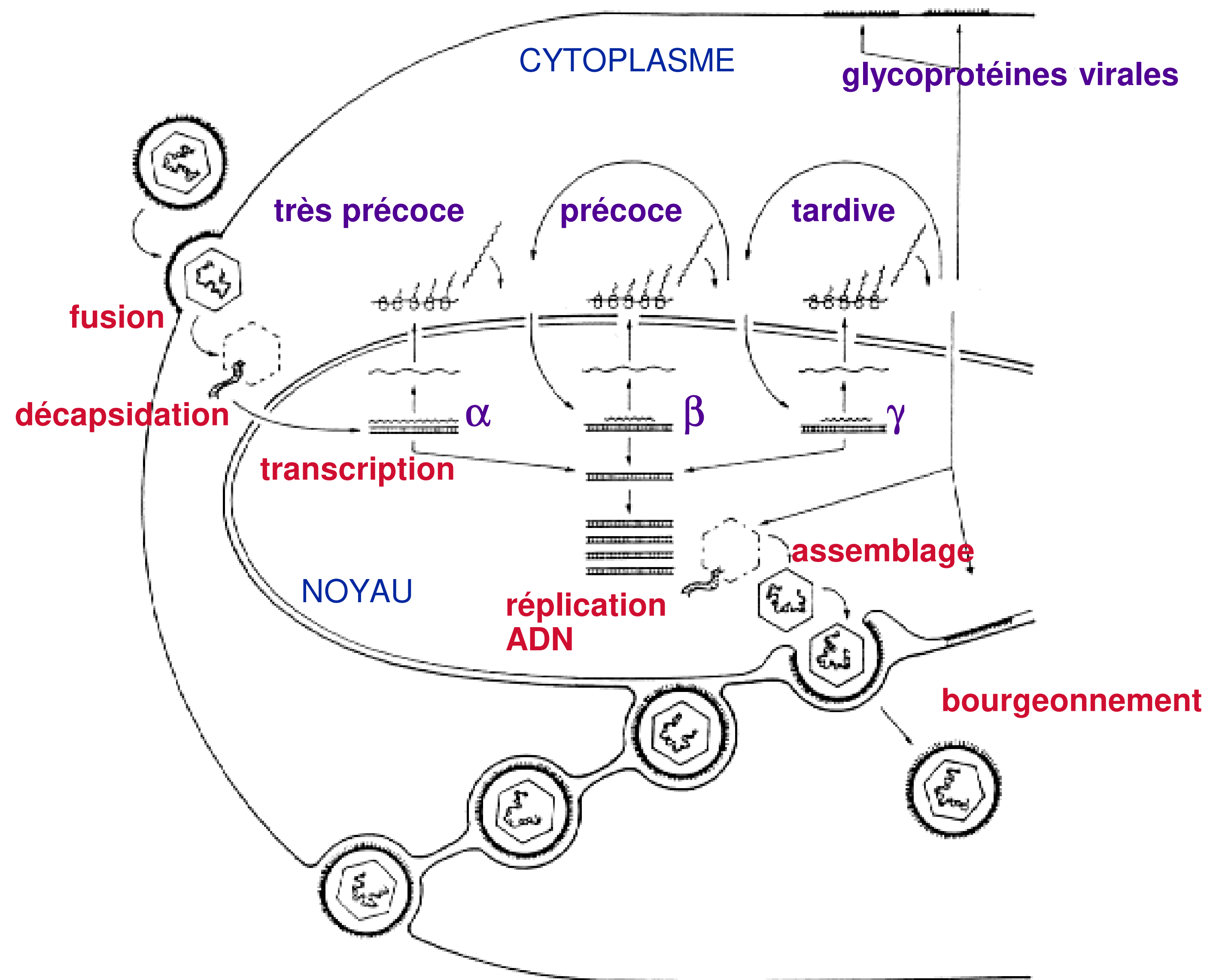
- Cellules épithéliales et fibroblastiques permissives

  cycle court (1-2 jours), lytique

- Neurones (sensitifs, SN autonome)

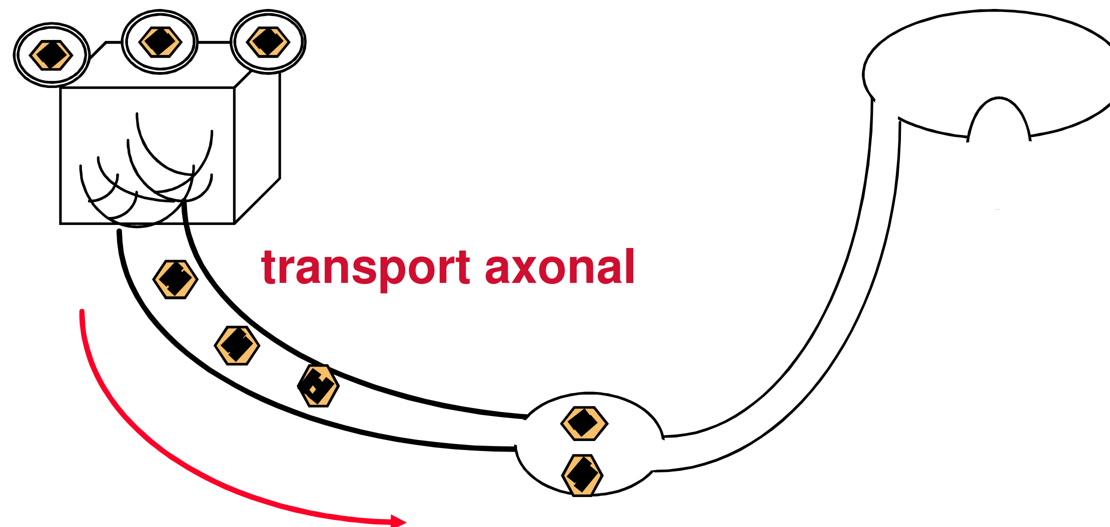
  latence

CYCLE DE REPLICATION

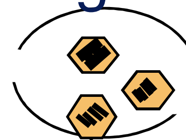


IN VIVO

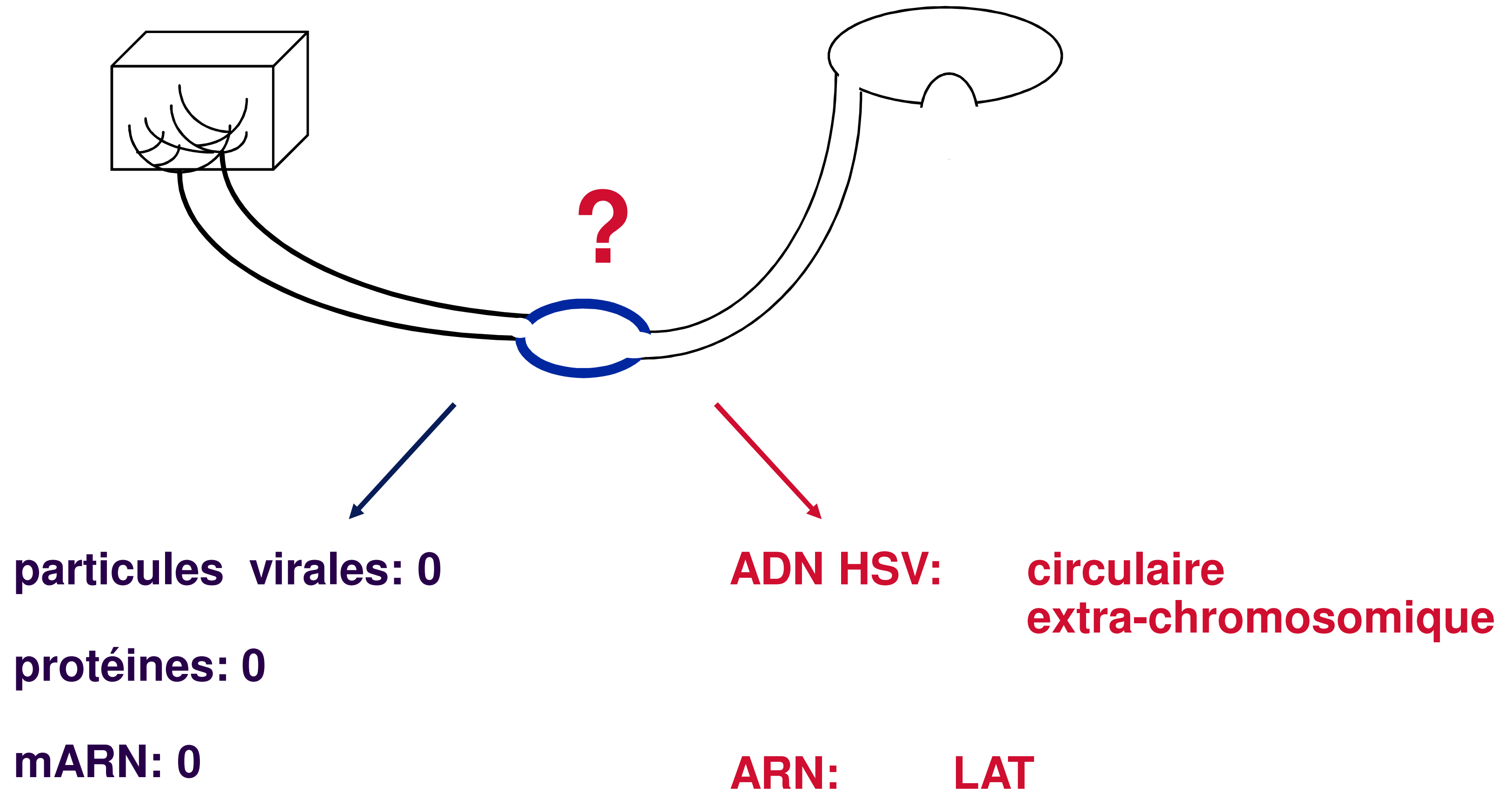
A. Infection peau et muqueuses



B. Infection ganglionnaire aigue



C. Latence



particules virales: 0

protéines: 0

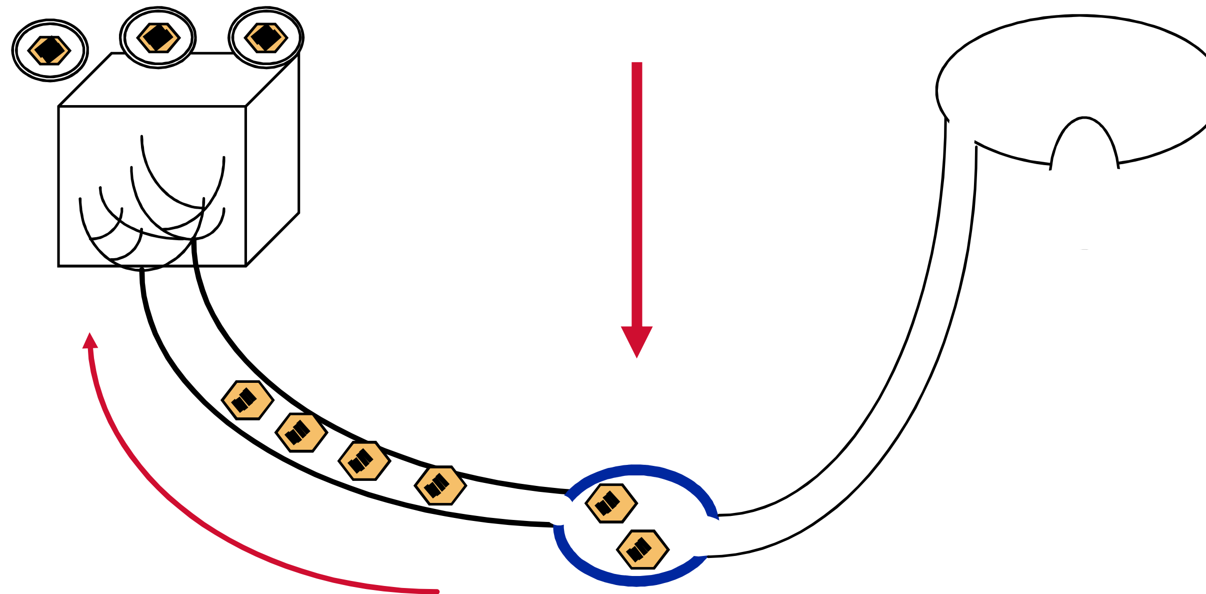
mARN: 0

ADN HSV: circulaire extra-chromosomique

ARN: LAT

D. Réactivation

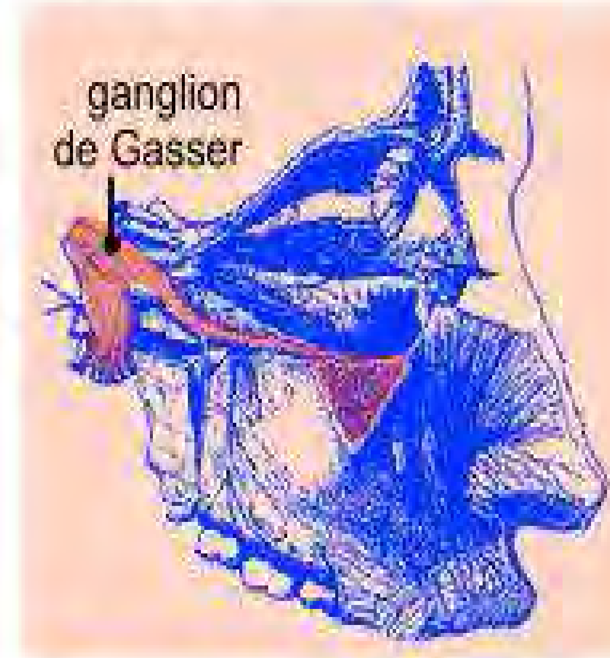
stress, fièvre, facteurs hormonaux, UV, traumatisme

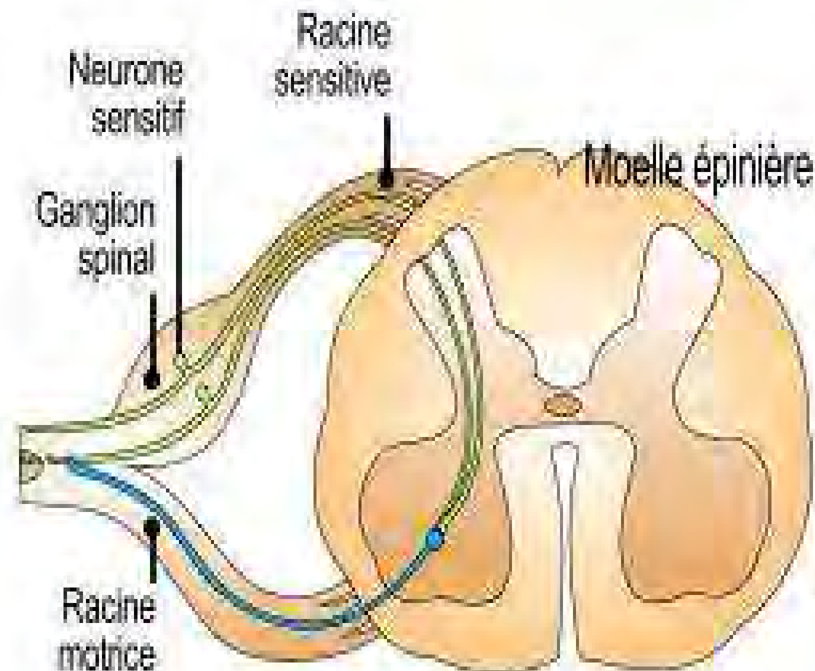


Les ganglions nerveux sensitifs

2 types

Ganglions crâniens





Ganglions rachidiens ou spinaux

HSV : le cycle biologique

1. primo-infection

    réplication au site initial de l 'infection : peau et/ou muqueuses

    contagiosité +++

    souvent asymptomatique

2. latence

    aucune production virale : contagiosité = 0

3. réactivation

    reprise de production virale malgré réponse immune

    excrétion symptomatique ou asymptomatique: contagiosité +

Pouvoir pathogène : HSV-1

- Herpès oral
  - primo-infection
    - + souvent asymptomatique
    - gingivo-stomatite



- Herpès oral
  - –récurrence symptomatique
    - « bouton de fièvre » lèvre, nez, menton
    - « bouquet » de vésicules

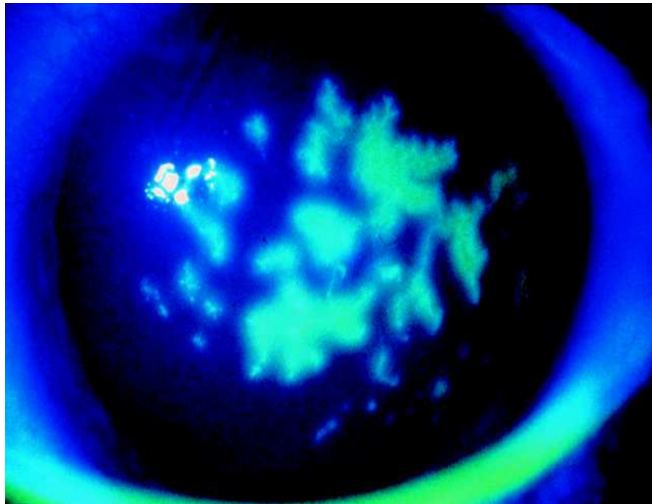


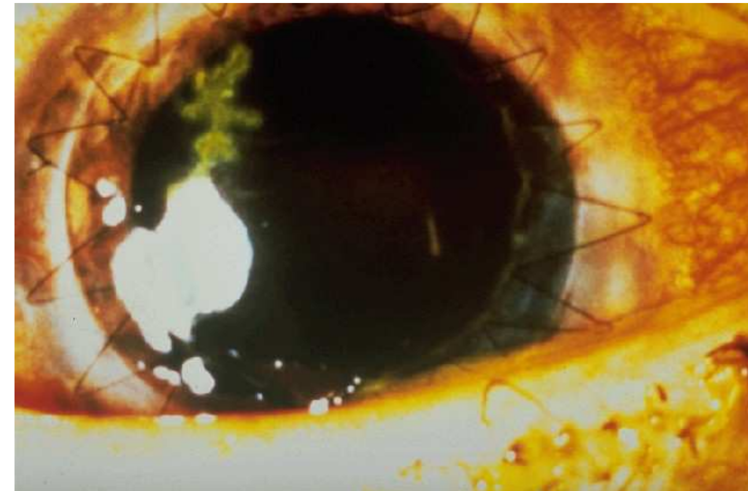
  - **–excrétion salivaire asymptomatique : contagiosité +**

Pouvoir pathogène : HSV-1

- Herpès oculaire
  - kératite, uvéite

    récurrences => 1 ère cause de cécité infectieuse dans pays industrialisés





Pouvoir pathogène : HSV-1

- formes plus rares:
  - eczéma herpeticum
  - Sd Kaposi-Juliusberg :
    - dissémination viscérale
    - urgence thérapeutique



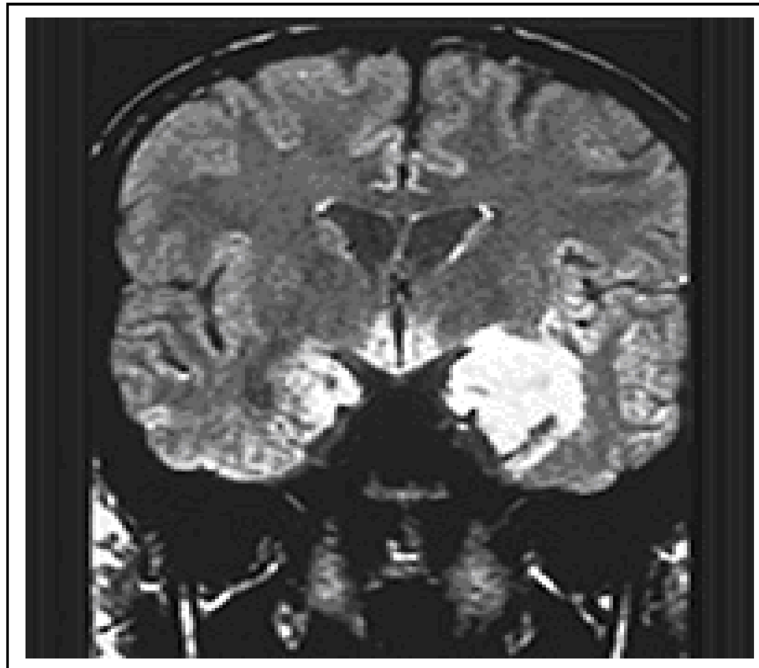
panaris herpétique





Pouvoir pathogène : HSV-1

- Encéphalite herpétique nécrosante focale, mortelle



1-4 cas /M/an
prédisposition ?

Encéphalite herpétique

- Epidémiologie
  - terrain : tous âges
  - survenue soit lors de la primo-infection (cas fréquent de l'enfant) soit chez des sujets porteurs d'anticorps (2 / 3 adultes)

- Pronostic
  - dépend de la précocité de mise en route du traitement anti-viral

- En pratique
  - urgence diagnostique et thérapeutique
    Aciclovir IV : 10-20 mg/kg x3 / 14 à 21 j

Pouvoir pathogène : HSV-2

- Herpès génital
  - primo-infection : premier contact avec HSV
  - infection initiale non primaire : protection relative AC HSV-1
  - récurrences

  formes symptomatiques ou excrétion génitale asymptomatique

- Complications
  - méningites, méningo-radiculites
  - hépatite chez la femme enceinte (virémie)
  - fréquence et sévérité des récurrences c/o immunodéprimé

Pouvoir pathogène : HSV-2

- Herpès néo-natal :
  - *in utero* 5 %
  - *per partum* 85 %
  - *post partum* 10 %

* infection limitée « peau bouche œil » : J 0 - J 15

* infection disséminée : virémie (foie, poumon, cerveau): J 0- J 15

* encéphalite isolée (J 15 - J 30)

Herpes néo-natal
Transmission verticale

Type d 'infection	Transmission
Infection primaire	35-80 %
Infection initiale génitale non primaire	30%
Infection récurrente	0-5%

Infection herpétique néo-natale



1. forme cutanéo-muqueuse

J0-J10

forme limitée à la « périphérie »

vésicules +++

diagnostic : culture ou PCR

(PCR sur sérum et LCR nég +++)

traitement Aciclovir IV 60 mg/kg/j pdt 14 j

bon pronostic

risque de récurrences +++ 1ère année de vie

Infection herpétique néo-natale

2. forme disséminée

J 0-J 7

sepsis sans cause bactérienne

virémie +++

- hépatite cytolytique fulminante
- pneumonie
- encéphalite diffuse

pronostic catastrophique : mortalité élevée

seul recours : penser à HSV pour traiter tôt

diagnostic facile : PCR HSV sur sérum

traitement Aciclovir IV 60 mg/kg/j pendant 21 jours

Infection herpétique néo-natale

3. forme neurologique

encéphalite focale après J15

troubles neurologiques + fièvre

diagnostic facilement évoqué (PCR HSV sur LCR)

absence d ’éléments d ’anamnèse évocateurs de HSV

pronostic mauvais

mortalité élevée

morbidité élevée si survie

traitement : aciclovir IV 60 mg/kg/j pendant 21 jours

Diagnostic Virologique

Diagnostic plus souvent clinique, les principales indications au diagnostic virologique sont :

- Herpes génitale si primo-infection ou femme enceinte

- Herpes néonatal

- infection du sujet immunodéprimé

- formes graves

Diagnostic direct

- isolement en culture : sensible et rapide
  - conditions de prélèvement , stockage, transport
  - identification de la souche virale
  - permet étude de résistance aux anti-viraux

- détection des ag viraux: peu sensible, très rapide

- PCR : très sensible
  - LCR, humeur aqueuse, sérum
  - excrétion asymptomatique
  - lésions traitées par anti-viraux, ou anciennes

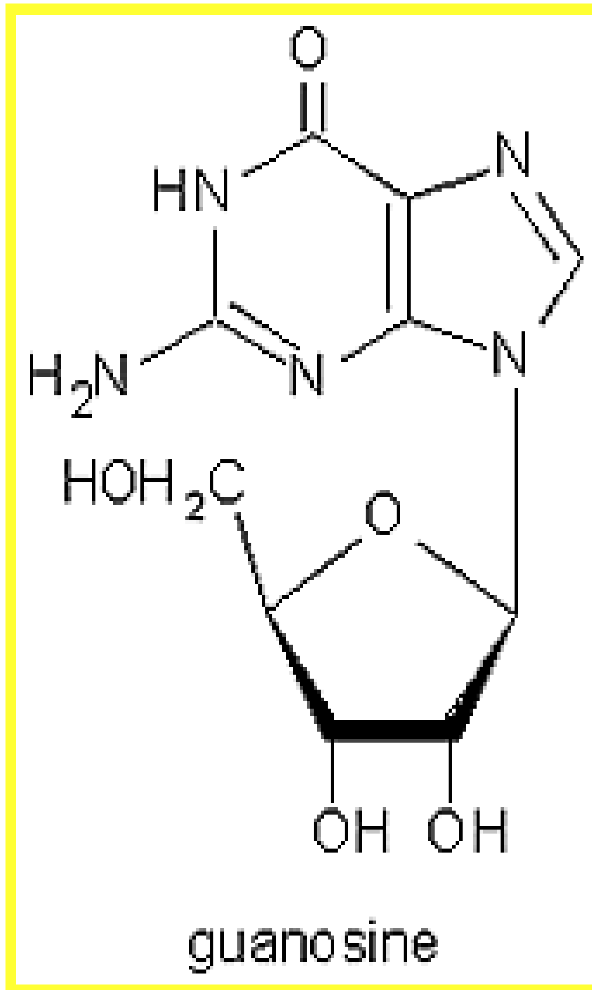
Diagnostic indirect

- Sérologie : limites
  - primo-infection: IgM et IgG tardifs / lésions
  - récurrences : séro-prévalence élevée
    fluctuation des titres d'IgG
    réapparition IgM
  - réactions de « groupe » HSV 1 et 2

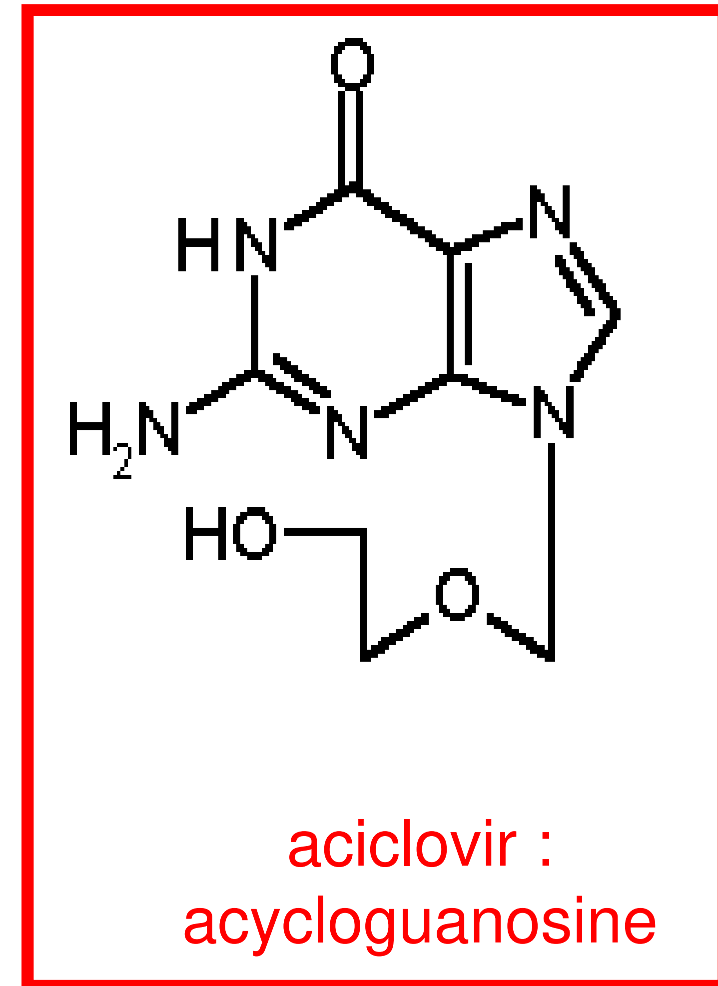
- Avenir : généralisation de sérologies spécifiques de type

- Intérêt des sérologies sur LCR ou HA
  synthèse locale d'IgM et IgG

Traitement


O
HN
N
N
N
H2N
HOH2C
O
OH OH
guanosine




O
HN
N
N
N
H2N
HO
O
aciclovir :
acycloguanosine

Herpes simplex virus
1 – Pathologie humaine

- HSV-1:
  - herpès labial et herpès buccal
  - vésicules fines en bouquet sur base érythémateuse
  - gingivostomatite avec gencives enflammées
  - adénopathies régionales
  - fièvre



Herpes simplex virus
1 – Pathologie humaine

HSV-1

– Herpès oral:





- Enfance (++) avec disparition des AC maternels
- Asymptomatique le plus souvent (9/10)
- Sinon gingivostomatite herpétique
- Guérison en 2 à 3 semaines

Herpes simplex virus
1 – Pathologie humaine

HSV-1

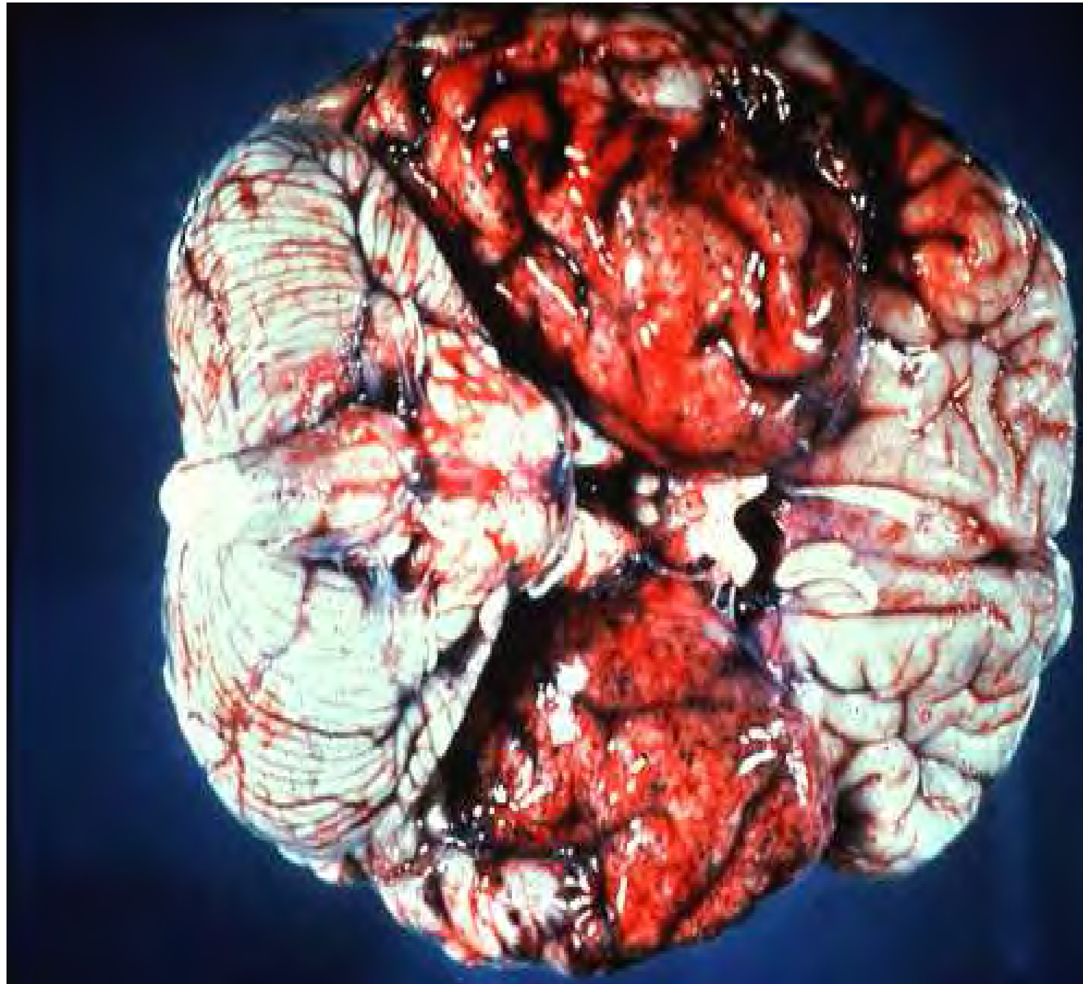
- kératoconjonctivite (opacité cornéenne)
- Première cause de cécité dans pays industriels exempts de trachome

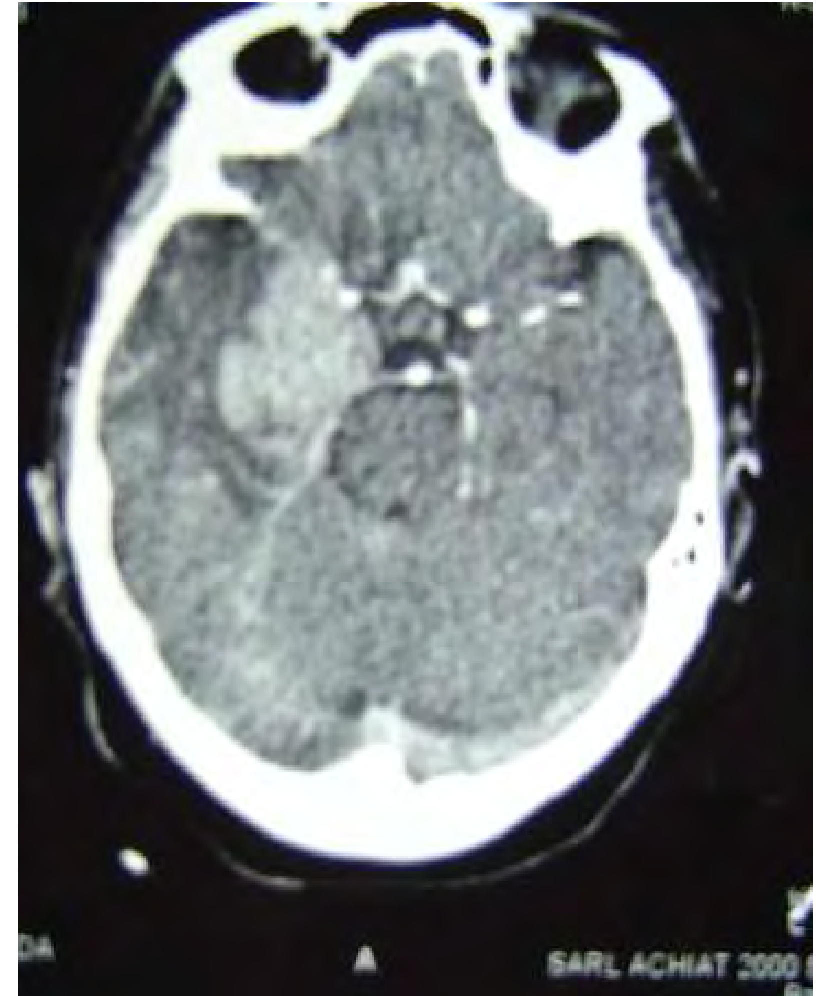




Herpes cutanéomuqueux progressif résistant à l'ACV (SIDA)

Méningo-encéphalite herpétique: Nécrose hémorragique mortelle sans traitement





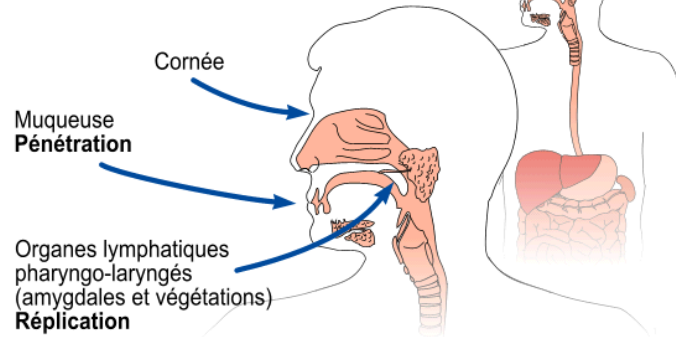
Varicelle-Zona

Infections par le virus Varicelle - Zona

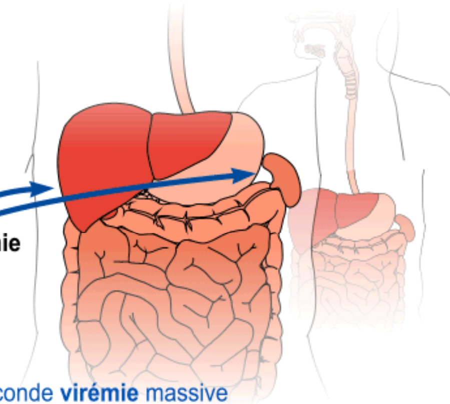
- prévalence : 95 %
- varicelle : maladie éruptive infantile le plus souvent bénigne (< 10 ans)
  c/o adulte : 25 x plus de risque de varicelle grave
  sévérité : terrain
  - immunodéprimé
  - femme enceinte
  - nouveau-né
- zona : réactivation du virus latent, c/o sujet > 50 ans
  sévérité : terrain
  - immunodéprimé (greffe de moëlle, VIH)
- prévention
  - vaccin : seul vaccin protecteur contre un herpesvirus humain
  - immunoglobulines

Varicelle : Physiopathogénie

Primo-infection
Tissus cutanés et muqueux



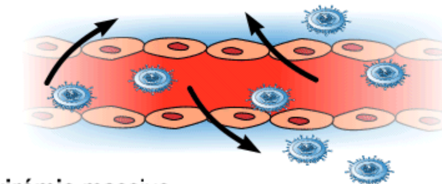
Primo-infection
Dissémination



4ème jour :
première phase de **virémie**
puis atteinte du foie
et de la rate
(charge virale faible)

Poursuite
de la réplication → seconde **virémie** massive

Primo-infection
Eruption



Seconde **virémie** massive
Diffusion extracapillaire du VZV

Exanthème caractéristique



Incubation de la pénétration du VZV à
l'exanthème : 14 jours

Varicelle : Physiopathogénie

- deuxième virémie

  virémie fortement associée aux cellules sanguines

  isolement du virus à partir des cellules mononucléées sanguines 24 -72 h après début de l 'éruption

- lymphocytes T transportent le virus à la peau

  inclusions virales dans les cellules endothéliales des capillaires

  transport de cellules T infectées à travers l 'endothélium ?

  réplication virale dans endothélium puis dissémination ?

Physiopathologie

la transmission du virus se fait par :les secrétions respiratoires.

Le virus se multiplie dans un premier temps localement dans les voies respiratoires et les ganglions lymphatiques, s'ensuit :

- une virémie primaire entrainant la réplication du virus dans le foie et la rate.
- Une virémie secondaire a lieu par transport des cellules mononucléées infectées vers la peau et les muqueuses entrainant l'éruption.

Après cette primo-infection, la latence s'installe à vie dans les ganglions nerveux sensitifs crâniens et rachidiens.

Lors d'une dépression de l'immunité le virus se multiplie et se dirige par voie nerveuse vers le territoire cutané correspondant donnant alors le **zona**.

manifestations cliniques

***La varicelle* :**

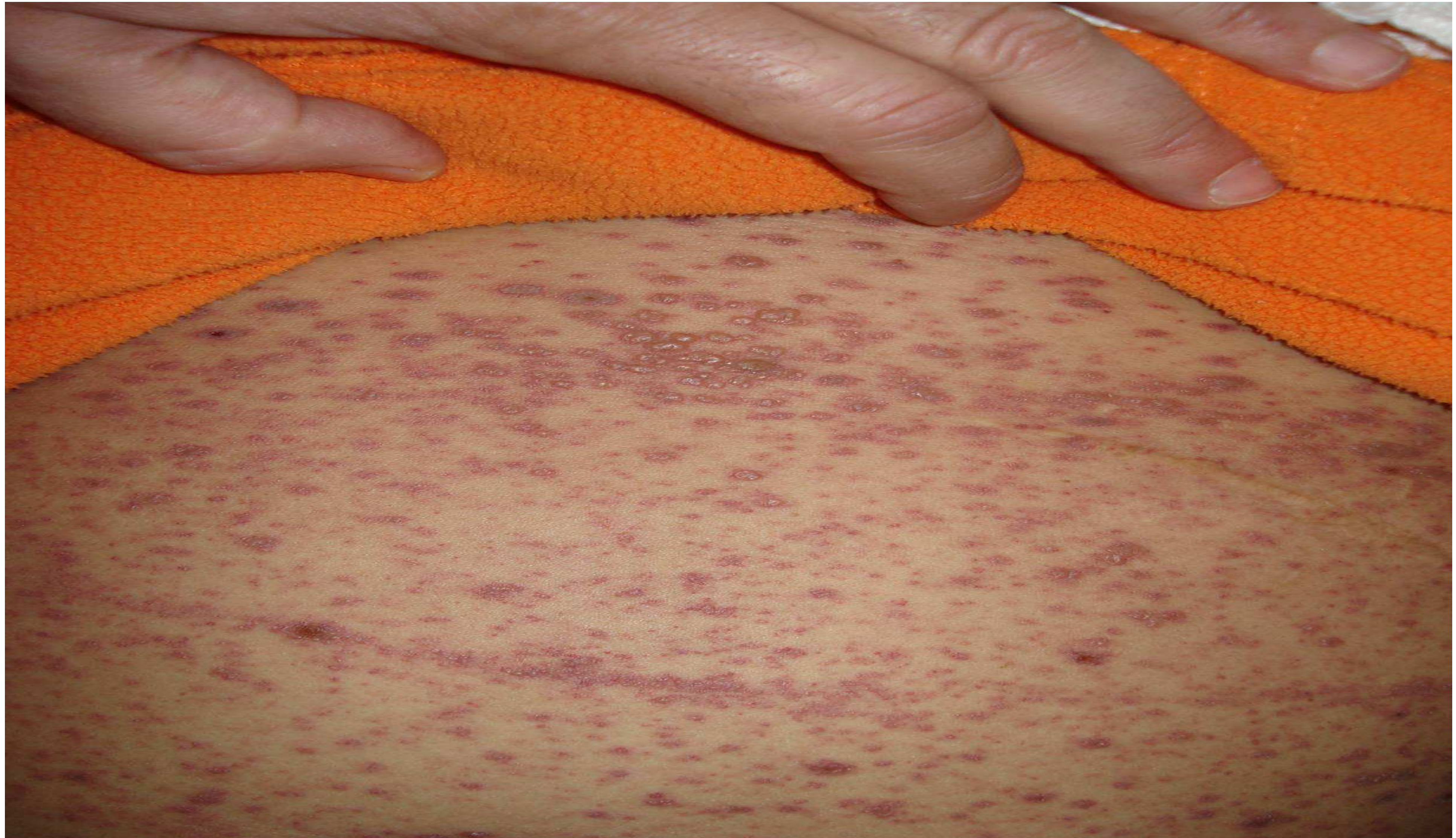
- incubation 14 jours (9-20 j)
- phase d'invasion brève (fièvre, malaise)
- Phase d'état : éruption généralisée débutant sur le tronc. Très prurigineuse.

***Le zona* :**

infection localisée correspondant à une réactivation du virus, ne survient en général qu'une fois dans la vie. Bénigne sauf chez le vieillard, l'immunodéprimé et au cas de zona ophtalmique.

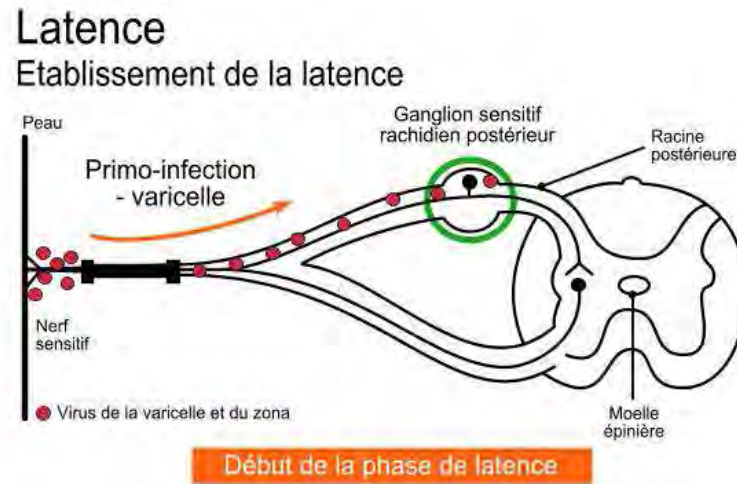


Varicelle maligne chez une immunodéprimée (dissemination du VZV à tous les organes)



Zona : Physiopathogénie

- Latence
  - ganglions rachidiens et craniens

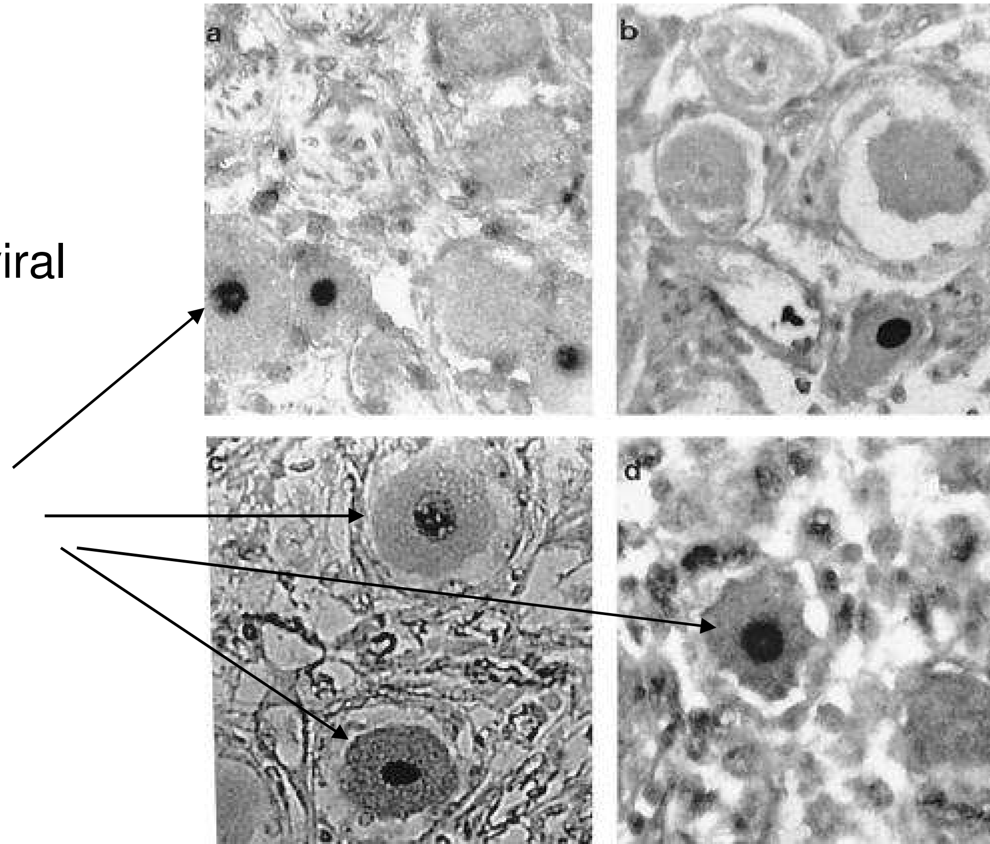


  - en règle : latence prolongée jusqu'à âge avancé

Latence ganglionnaire du VZV

gg trijumeau humain

mise en évidence de l ’ADN viral
par hybridation in situ



Kennedy et al, PNAS, 1998

Epidémiologie de la varicelle

Climats tempérés : maladie du jeune enfant
prédominance saisonnière : hiver et printemps

Climats tropicaux : maladie du jeune adulte

Réservoir : strictement humain

Maladie très contagieuse : taux d 'attaque 65-85%

Transmission aérosol

Maladie symptomatique le plus souvent, 5% de formes infra-cliniques

Possibilité de faire une deuxième varicelle : documentée, signification?

Varicelle chez l ’immunocompétent

- contagiosité +
- incubation 14 - 16 jours
- excrétion respiratoire 48 heures avant éruption
- fébricule, signes généraux modérés
- éruption
  - vésicules
  - topographie
  - poussées
  - muqueuses



Varicelle et grossesse

1. Risque pour la mère

2. Risque pour le fœtus

3. Risque pour le nouveau-né

Transmission materno-néonatale

- Varicelle de mère proche de l'accouchement

  de J-5 à J + 5 / accouchement

  risque de varicelle sévère néo-natale

  virémie, atteinte polyviscérale

urgence thérapeutique

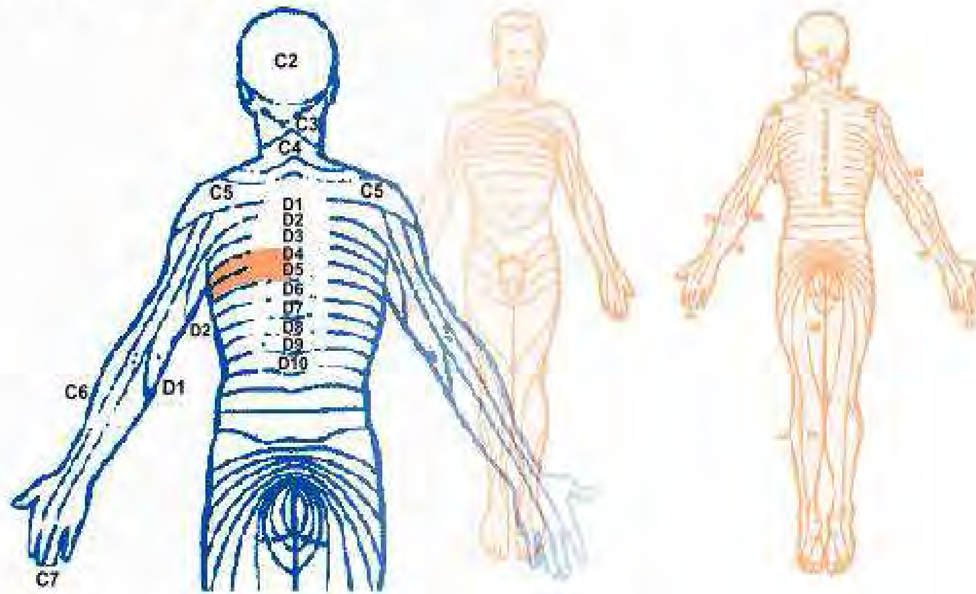
prévention

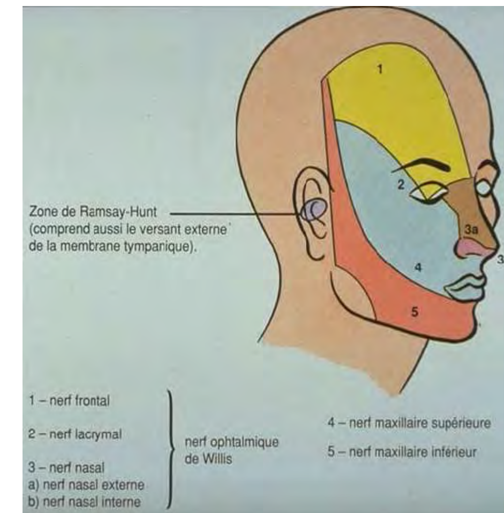


Zona

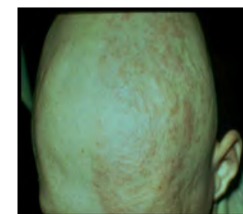
- Réactivation du VZV latent = zona
- Terrain : âge, immunodépression
- Clinique
  - prodromes : douleurs, brulures
  - éruption vésiculeuse, métamérique, unilatérale
  - territoire
    - ganglions rachidiens ou crâniens
    - ophtalmique, thoracique, lombaire, sacré
  - complications :
    - localisation : œil
    - surinfections
    - extension : neuro-méningée, virémie + dissémination
    - douleurs chroniques

Zona


Le dermatome :
innervé par le nerf sensitif
C2
C3
C4
C5
C5
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8
D9
D10
D2
C6
D1
C7


Zone de Ramsay-Hunt
(comprend aussi le versant externe
de la membrane tympanique).
1
2
3a
3b
4
5
1 – nerf frontal
2 – nerf lacrymal
3 – nerf nasal
a) nerf nasal externe
b) nerf nasal interne
nerf ophtalmique
de Willis
4 – nerf maxillaire supérieure
5 – nerf maxillaire inférieur







Diagnostic direct

- microscopie électronique : particule « herpesvirus »

- culture : référence mais long
  - lésions atypiques
  - sang (immunodéprimé)

- PCR : très sensible, spécifique
  - sang : virémie
  - LCR (et humeur aqueuse)
  - lésions atypiques, immunodéprimé, sous traitement

  - Liquide amniotique

Diagnostic indirect

- Sérologie : ELISA
  - primo-infection : au moment de l ’éruption
    - IgM +
    - IgG + (positives faibles)
  - ensuite :
    - les IgG VZV persistent toute la vie, leur titre fluctue
    - les IgM peuvent réapparaître après primo-infection

- Intérêt :
  - établir statut sérologique si contage
  - immunodéprimé, femme enceinte

Traitement

- Aciclovir
  - Varicelle :
    - nouveau-né, enfant moins de 1 an
    - immunodéprimé
    - femme enceinte : forme grave (poumon)
  - Zona
    - zona ophtalmique, ou prévention des douleurs c/o immunocompétent
    - tout zona c/o immunodéprimé

- Foscarnet ou Cidofovir:
  - si résistance à ACV (immunodéprimé)

Prévention

1. Prophylaxie post-contage

1. Immunoglobulines spécifiques VZIG (plasmas humains)

- administration si contage de sujets à risque de varicelle grave
  - séronégatif immunodéprimé
  - femme enceinte séronégative
  - nouveau-né dont mère a fait la varicelle avant accouchement

- efficacité seulement si administration dans 48 -96 heures après contage
- inconvénient : produit dérivé du sang

2. Traitement ACV si retard des VZIG

administrer pendant 2è virémie (> J7)

Prévention

2. Immunisation active

étape historique :

1er vaccin contre herpes humain

1er vaccin vivant administré à enfants imunodéprimés

Cytomégalovirus

Epidémiologie

C'est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence est très élevée pouvant atteindre les 100% dans la population adulte

La transmission se fait par contacts répétés, rapprochés :

* enfants en crèche
* transmission par voie sexuelle
* transmission nosocomiale par transfusion ou greffe d'organe
* transmission verticale de la mère au fœtus in utero, au nouveau- né lors de l'accouchement ou lors de l'allaitement.

Manifestations cliniques

Chez l’immunocompétent : la primo infection est souvent asymptomatique

Sujet immunodéprimé : (encéphalite, rétinite, colite, pneumopathie)

Femme enceinte : une séroconversion lors de la grossesse peut entraîner une infection du fœtus pouvant avoir comme conséquence clinique : la maladie des inclusions cytomégaliques (atteinte pluri viscérales avec microcéphalie, ictère, entraînant soit un décès dans 10 a 20% des cas ou séquelles neurosensorielles)

Diagnostic Virologique

Indications :
- détermination du **statut immunitaire avant une greffe d'organe**
- diagnostic d'une **primo infection (femme enceinte)**
- diagnostic d'une **infection congénitale**
- diagnostic **de l'infection chez l'immunodéprimé**

Diagnostic direct
- cultures cellulaires inoculation des prélèvements biologiques dans des cellules permissives MRC5 avec
  - détection des Ag viraux : antigénemie PP65
- détection du génome viral par PCR (dans liquide amniotique-LCR)

Diagnostic indirect : sérologie
- détection des IgG permettant de déterminer le statut immunitaire et le suivi d'une séroconversion
- détection des IgM diagnostic d'une primo-infection et recherche chez le nouveau né
- avidité des IgG si élevée, elle est en faveur d'une primo infection datant de plus de 3 mois **(intérêt dans les infections materno-foetale).**

Traitement

- Deux (2) molécules antivirales :
  - ganciclovir
  - foscarnet

- indiqué dans les infections graves chez l'immunodéprimé (effets indésirables).



M.EPSTEIN

Epstein-Barr virus
E.B.V



Y.BARR

- virus ubiquitaire évoluant sur un mode endémique.
- transmission par la salive.
- la séroprévalence chez l'adulte est supérieur à 90%.

Physiopathologie

L'EBV infecte 2 types de cellules :

- les **cellules épithéliales** dans lesquelles a lieu un cycle productif entraînant une lyse cellulaire
- les **lymphocytes B** ou a lieu un état de latence.
- lors de la primo infection le virus se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, puis va infecter les lymphocytes B

L'EBV est l'agent de la MNI.

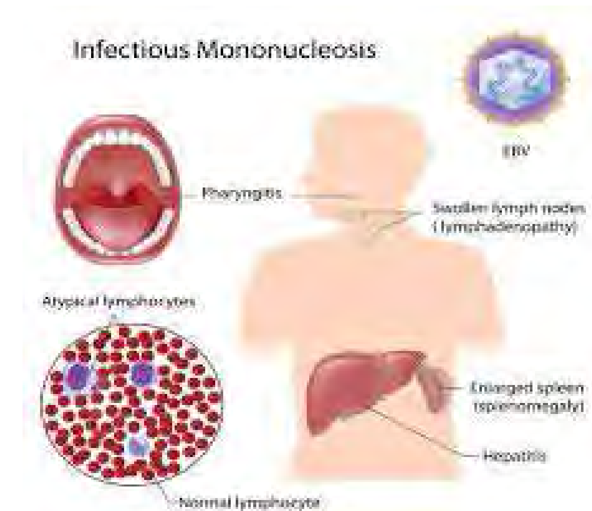
De nombreux antigènes de types différents sont connus pour cevirus :

EBNA *(Epstein-Barr Nuclear Antigen) -* ***EA*** *(Early antigen) -* ***VCA*** *(Viral Capsid Antigen)*

Manifestations cliniques

MNI: mononucléose infectieuse : essentiellement chez l'adolescent ou l'adulte jeune la primo infection est souvent asymptomatique.

Elle peut se manifester par une angine.

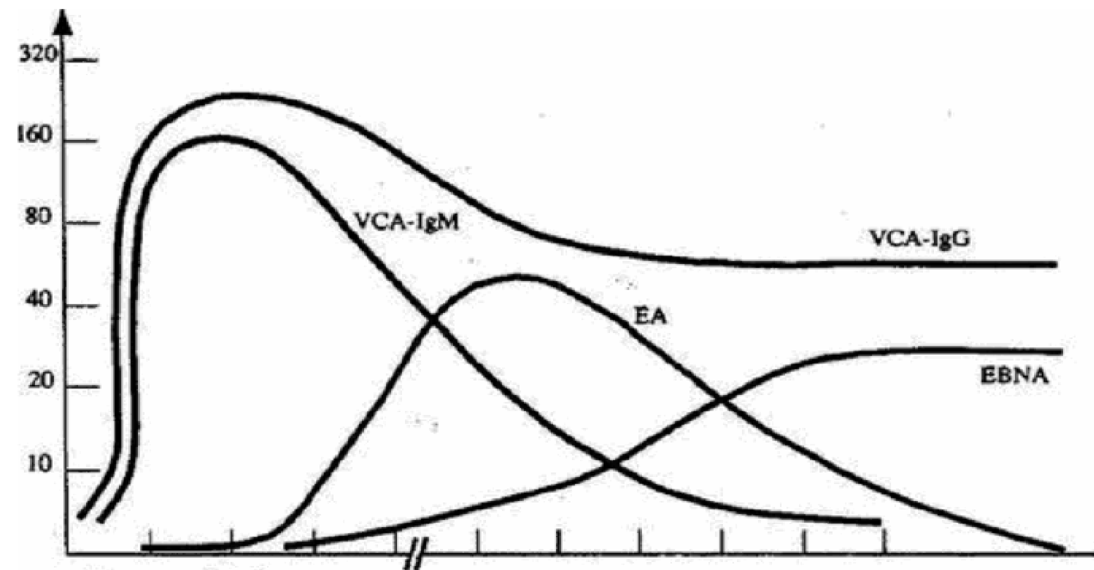


Manifestations malignes liées à l'EBV :

Lymphome de Burkitt : Prolifération lymphoblastique B associé à l'EBV. Touche les enfants jeunes dans certaines zones géographiques (++ Afr. de l'Est Equatoriale, Nouvelle-Guinée).

Carcinome du nasopharynx : Carcinome associé à l'EBV

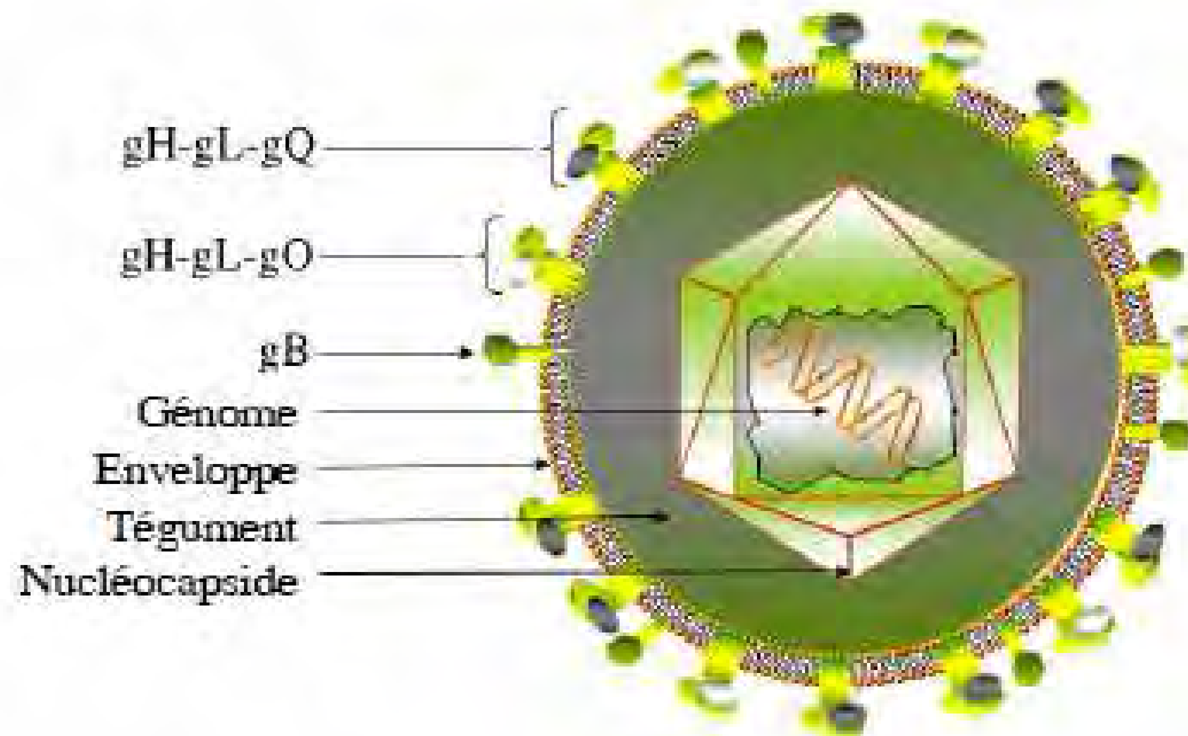
Recherche des anticorps spécifiques



- Les premiers anticorps à apparaître sont les IgM puis les IgG anti-VCA
- Les IgM anti-VCA disparaissent progressivement tandis qu'apparaissent les anticorps anti-EA (inconstant).
- Les anticorps anti-EBNA apparaissent vers la fin du deuxième mois.
- Les IgG anti-VCA et les anticorps anti-EBNA restent présents et stables chez un sujet normal après une primo-infection.
- Les anticorps anti-EBNA sont le reflet d'une contamination ancienne du patient.
- Dans la pratique, la recherche combinée des anticorps anti-VCA et EBNA aide à poser le diagnostic d'une MNI.

HHV6 -HHV7

Structure d'un virion de HHV-6



Epidémiologie du HHV-6

- Infection
  - ubiquitaire
  - très prévalente : >90% à l'âge adulte
- Transmission
  - horizontale par contacts rapprochés : salive
  - transplacentaire (1% des naissances)
  - périnatale
  - par transplantation d'organe
  - non démontrée par l'allaitement
  - non démontrée par les transfusions
- Transmission verticale sous forme intégrée (rare)

Pouvoir pathogène du HHV-6





Pathogénicité du HHV-6 : primo-infection

- Formes asymptomatiques
- Exanthème subit (roseole infantile, sixième maladie)
- Fièvre sans éruption
- Convulsions fébriles (et non fébriles ?)
- Epilepsie résiduelle

- Méningo-encéphalite
- Syndrome mononucléosique
- Syndrome d'hémophagocytose
- Hépatite aiguë (parfois fulminante)
- Gastro-entérite, colite
- Insuffisance médullaire

Herpesvirus humain 7 (HHV-7)

- Herpesvirus découvert en 1990.
- Proche génétiquement de l'herpesvirus humain 6 (HHV-6) ; classé dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae* et le genre des *Roseolovirus*.
- Tropisme électif pour les lymphocytes CD4+ (le CD4 fait partie du récepteur du HHV-7).
- Infection ubiquiste (> 90% de la population adulte).
- Détection fréquente dans la salive et les cellules mononucléées sanguines.

HHV6 HHV7
Pouvoir pathogène

- ***HHV6***

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique +++.

Le tableau clinique le plus classique est la roséole infantile, ou 6e maladie. Il s'agit le plus souvent d'enfants de 6 mois à 3 ans, présentant une fièvre élevée pendant 3 à 5 jours, suivie d'une éruption du cou et du tronc disparaissant en 1 à 2 jours.

Chez l'immunodéprimé, en particulier sidéen, il peut être responsable de pneumopathies, encéphalites, rétinites.

- ***HHV7***

Le pouvoir pathogène de HHV7 n'est pas très bien connu, semble proche de celui de HHV6.

Epidémiologie, transmission

Pour HHV6

- voie salivaire +++ ,
- sécrétions respiratoires
- le don de sang de tissu ou d'organe,
- par voie sexuelle.

HHV7 se transmet par voie salivaire +++ et sexuelle.

Diagnostic virologique

- Indiqué (en particulier chez les sujets immunodéprimés)

- repose sur la détection du génome viral par PCR
  - dans le sang (lymphocytes circulants)
  - ou dans le LCR en cas de signes d'atteinte neurologique.

HHV8
Pouvoir pathogène

- HHV8 est associé formellement à des maladies, survenant le plus souvent au cours de l'infection par le VIH :

- maladie de Kaposi : Tumeur, qui se manifeste sous forme de lésions dermatologiques à type de macule ou plaque.

Diagnostic virologique

Amplification génique par PCR :

- dans les biopsies pour la maladie de Kaposi
- sur les lymphocytes du sang périphérique.

Sous famille des Herpèsviridae

Alphaherpesvirinae	Betaherpesvirinae	Gammaherpesvirinae
- Genre HSV-1 et 2 - Infection de fibroblastes et d'autres cellules en culture in vitro, avec destruction rapide des cellules - Latence dans les ganglions nerveux sensitifs	- Genres CMVh et Roseolivirus (HHV-6) - Cycle lent avec spécificité cellulaire étroite - Fréquence des infections asymptomatiques chez les personnes immunocompétentes - Latence dans le sang, le tissu lymphoïde et réticuloendothélial , les glandes sécrétoires, le rein	-Genres Lymphocryptovirus (EBV) et Rhadinovirus (HHV-8) - spécificité cellulaire très étroite - infection des lymphocytes in vitro - latence dans les lymphocytes et certaines cellules épithéliales ou endothéliales - association à des lymphoproliférations et à des affections malignes du tissu lymphoides ou d'autres tissus

A retenir,,,

- Le diagnostic sérologique recherchant une montée significative du titre des Anticorps est à prendre sous réserve (PI,,,)

- Présence d'IgM spécifiques ne signifie pas une Primo infection,,,,

- Détecter un Herpèsvirus ne permet pas toujours de lui attribuer la maladie observée

- Rôle de la quantification virale par PCR en temps réel,,,